

日本の医療イノベーションにおける問題点と 医療レギュラトリー・サイエンスの可能性 (2) —医療レギュラトリー・サイエンスの法的な展開の必要性—

澤口 聡子¹⁾、澤口 彰子²⁾

1) 学習院女子大学国際文化交流学部、昭和大学医学部、帝京平成大学・大学院

2) 東京福祉大学・大学院

要約

日本の医療イノベーションにおいて再生医療はその4つの方向性の一つを構成するものであるが、日本国内における再生医療をめぐる法整備が進まない現在の状況の中で、それを原因とする問題が生じた。韓国を基盤とする多国籍バイオベンチャー企業が、日本の提携クリニックで、自国の患者に自企業で開発した患者の自家幹細胞を移植し、施術を受けた患者が死亡した。韓国国内では、患者の自家細胞でも韓国の薬事法の認可を受けなければ調整投与はできないが、日本では医師の裁量に基づいて、ヒト幹細胞指針や薬事法の治験による安全性確保手続きを経ずに、幹細胞の輸入注入移植が行われている現実がある。これに対し、韓国政府は業者を薬事法違反で告発した。日本では、厚生労働省は、2014年度にも、iPS細胞等を使った再生医療の施行を特定の病院に限定する制度を導入すると発表した。本稿では、この一連の事件の背景にある事柄すなわち、韓国における再生医療への行政的・法的対応について、再生医療の普及に関する日本と韓国の間の規制枠組みの比較について、医師の裁量における再生医療の施行とその規制に関するヨーロッパにおける状況について、日本における医師の裁量による医療行為の裁判例について、報告する。

Keywords : 再生医療、幹細胞治療、医師の裁量

諸言

平成23年6月16日の医療イノベーション会議において、医薬品・医療機器・個別化医療とともに、再生医療は4つの重点分野の一つとされている⁽¹⁾。更に、文部科学省・厚生労働省・経済産業省が、再生医療の早期の実現化・実用化を図る事業に大型予算をつけ、基幹産業として育成することが、日本の国策となっている。再生医療は、医療イノ

バージョンの立役者の一つであるだけでなく、長い経済の低迷期にある日本にとって、経済的な状況を好転するための一つの鍵となる可能性をもたらした。

しかし、日本において、再生医療をめぐる法的な整備状況は十分でなく、諸外国に比較して遅れをとっており、この遅れにつけこむ事件が発生した⁽²⁾。韓国を主体とする多国籍企業が、日本の提携医院で、韓国の患者に対して、自企業で開発した患者の自家幹細胞（韓国の薬事法の認可をうけていない）を輸入注入移植し、患者は死亡したのである⁽²⁾。この企業は、糖尿病の患者等から脂肪組織由来の幹細胞を単離し、その患者を日本の提携医院に送り込み、日本の提携医院の日本の医師がその患者の単離した幹細胞を輸入して、韓国人の医師が韓国人の患者に注入移植し、患者は死亡した。韓国国内では、薬事法の規制により、患者の自家細胞であっても薬事法の認可を受けなければ、患者の体内に注入することはできない。韓国のこの企業は、日本では、再生医療の法的整備が未整備のまま、美容医療・細胞医療等に関連する領域において、医師の裁量という概念のもとに、単離細胞注射が可能であるという現実を利用して、この再生医療領域の医療行為である幹細胞の注入移植を、自国で未認可のまま、日本で、日本のクリニックにおいて行い、患者を死亡させたのである。

本稿においては、日本において、医療イノベーションの騎手とみなされる再生医療の領域でおこったこの事件をとりあげ、このような問題にどのように対応すべきなのか、あるいは予防するためには何が必要なのかについて、検討する。これは、医療レギュラトリー・サイエンスを法的に展開し、行政的に整備すべき課題である。本稿では、この一連の事件の背景にある事柄すなわち、韓国における再生医療への行政的・法的対応について、再生医療の普及に関する日本と韓国の間の規制枠組みの比較について、医師の裁量における再生医療はヨーロッパにおいてどのように規制されているかについて報告する。更に、日本において医師の裁量権は法的にどのように取り扱われており、医療として定着していない治療法が行われ、それが医師の裁量権をみたとみなされない場合日本の裁判ではどう扱っているかについて、更にそのような場合の法的な取り扱いについて報告する。

再生医療に関わる一般的な事柄⁽³⁾

各国の法的制度・行政的制度の相違に関わりなく、再生医療および再生医療製品に関する一般的な事項は以下の通りである。

1. 定義と具体的実例

一般的に、再生医療とは、失われた人体機能を生体がもつ自己再生機能により復元することで取り戻す根治療法と定義される。その具体的実例としては、以下があげられる。

- | | | | |
|------|------------------------|------|--------------|
| 1957 | 骨髄移植 | 1974 | 骨髄バンク（イギリス） |
| 1988 | 臍帯血移植 | 1993 | 臍帯血バンク（アメリカ） |
| 1975 | 皮膚表皮培養法確立（Green） | | |
| 1981 | 自家培養表皮の熱傷患者への移植 | | |
| 1981 | 同種細胞による培養皮膚の開発（Bell） | | |
| 1994 | 自己培養軟骨細胞の移植（Brittberg） | | |

Tissue engineering：細胞に生化学的あるいは物理化学的な操作・加工を施し、細胞から組織を形成させた上で、ヒトに移植し、生体機能の代替・改善を図る治療法

2. 幹細胞研究の進展

再生医療の進展の基盤にある幹細胞研究は次のように進展してきた。

- | | |
|------|------------|
| 1981 | マウスES細胞樹立 |
| 1995 | 霊長類ES細胞樹立 |
| 1998 | ヒトES細胞樹立 |
| 2006 | マウスiPS細胞作成 |
| 2007 | ヒトiPS細胞作製 |

造血幹細胞・神経幹細胞・間葉系幹細胞等に関する研究成果も多く産みだされており、幹細胞がもつ多文化能を利用して失われた生体機能の修復を図ることが可能になりつつある。

3. 再生医療の特徴

各国の法的制度・行政的制度の相違に関わらず、再生医療には次の特徴がある。

- * 幅広い研究の蓄積がない国においても、集中的な研究の実施によって、相応のレベルにまで成果を引き上げ、実用化につなげることが比較的容易に可能となる。
- * 社会の相違が影響を与えることは少なく、いずれの社会においても社会的ニーズが存在する技術分野である。
- * 相応の技術的、かつ資金的な基盤のある社会であれば、過去の基礎的な研究の積み重ねが必ずしも十分に存在しなかったとしても、資源の集中投入により、再生医療の実用化を比較的容易に行い得る。

4. 再生医療製品の上市

骨髄移植や臍帯血移植のように、人体から採取した細胞を、比較的加工度の低い状態で人に移植する事例では、医療の一環として医療機関の内部で自己完結的に実施されている。

一方、ティッシュ・エンジニアリングに代表されるように高い加工度で細胞に操作を施す事例の本格的な導入は、自己完結的な医療行為として行なわれていない。人体から採取した細胞を治療の効果が期待され得るように加工した移植用の製品の上市は、「再生医療製品」として医療の現場に供給する企業によって実現されている。例として、自家培養皮膚 Genzyme社（1988 Epicel）（皮膚・軟骨・骨主体）があげられる。

5. 規制の存在

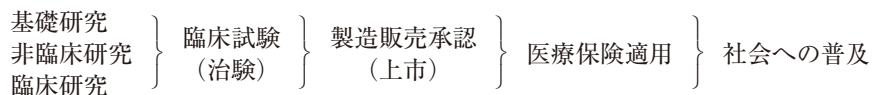
医薬品及び医療機器の製造販売に際しては、それぞれの国の薬事当局により有効性及び安全性という観点から必要な審査を受け、承認を得ることが求められる。

再生医療製品の製造販売に関しては、これが従来の医薬品・医療機器とは大きく異なる製品であることから、規制のあり方は必ずしも明確にされていなかった。現在では、医薬品、医療機器若しくはこれ以外の第三のカテゴリーのいずれかの中で製造販売のための審査を受け承認を得なければ、再生医療製品を市場に提供することはできない。各国の薬事制度は、概ねこの考え方に収斂されている。

有効性及び安全性に対する審査は、審査の対象となる医薬品等を実際にヒトに投与する臨床試験を実施し、その結果として得られたデータに基づいて実施される。臨床試験の実施自体に関しても、一般的にはそのための承認を得ることが求められる。

製品の有効性及び安全性に関する規制に加え、市場での取引に関しても通常の財のように市場メカニズムの中での自由な価格決定ではなく、公的な価格設定がなされる制度の構築と導入が、殆どの先進国において図られている。全国民をカバーする公的な医療保険制度の中で、再生医療製品等の提供価格は、事実上、償還価格をどう設定するかという政策的な判断に委ねられることになる。（主要先進国の中で唯一全国民をカバーする公的な医療保険制度を持たないアメリカでは、市場メカニズムをとおして医薬品等の供給と価格の決定がなされる。有効性及び安全性に関する規制はアメリカにおいても当然に存在する。）

再生医療の普及に向けて、以下のような経緯を踏むことが一般的である。



再生医療の医薬品開発を巡る世界共通の規制枠組について、以下が指摘できる。医薬品を製造し販売するためには、医薬品のヒトに対する有効性と安全性に対する薬事当局の審査を経て、必要な承認を得る必要がある。審査に際しては、有効性と安全性に関する臨床試験を行い、得られたデータを添付する必要がある。無論、臨床試験の実施に際しても、未承認の医薬品等をヒトに投与する以上は、動物実験などを通して安全性の確認がなされていることが前提となる。

韓国における再生医療への行政的・法的対応について

1. 韓国⁽⁴⁾

1-1. 韓国における医薬品規制の概要

1-1-1. 規制官庁等

韓国において医薬・医療関連行政に係わる官庁等は以下のとおりである。

- (1) 韓国保健福祉家族部 (Ministry of Health, Welfare and Family Affairs)
- (2) 食品医薬品安全庁 (Korea Food and Drug Administration)

保健福祉家族部傘下の行政機関で、食品・医薬品・医療機器などの安全性と有効性の確保による国民の健康増進と関連産業の発展を目指す。

医薬品に関する主要な機能は

- ① 医薬品製造・輸入・品目許可 (安全性・有効性の審査、規格基準の設定等)
- ② 薬事の監視
- ③ 医薬品同等性確保
- ④ 医薬品認可後の管理 (再審査・再評価、副作用のモニタリング)
- ⑤ 麻薬類の監理

である。

1-1-2. 薬事法関連

韓国における医薬品に関連する法・規則としては以下のようなものがある。

- ・ 薬事法・薬事法施行令・薬事法施行規則
- ・ GMP：医薬品製造及び品質管理基準 (薬事法施行規則)
- ・ GCP：医薬品臨床試験管理基準 (食品医薬品安全庁告示)

* 韓国の薬事法は、大韓民国における薬事について規定し国民の保健向上に寄与することを目的とした法律で、制定当時から2000年までは医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器を対象としてきたが、2000年に化粧品法が、2003年に医療機器法が制定され、定義、製造、輸入、販売等については、本法からそれぞれ化粧品法、医療機器法に移行された。2007年までは医薬品製造業許可と品目許可は同一であったが、2008年から日本の薬事法改正と同様に、製造業許可と品目許可が分離された。新薬開発を行うベンチャー企業の研究開発を活性化するとともに、製造委託が行えるようにした。

* 韓国では医薬品は薬事法第2条により以下のように定義されている。

第2条 (定義)

“医薬品”とは次の各目のいずれか一つに該当する物品をいう。

- * 大韓薬典に収載されたもので、医薬外品でないもの。
- * ヒトや動物の疾病を診断・治療・軽減・処置または予防する目的に使用される物品中、器具・機械または装置でないもの。
- * ヒトや動物の基質と機能に薬理学的影響を与える目的で使用される物品中、器具・機械または装置でないもの。

1-1-3. 臨床試験関連

韓国では、一般的に臨床試験に関連する状況は次のようになっている。

- * 韓国においては臨床試験の開始にはKFDA長官による臨床試験計画書承認が必要（薬事法第3）で、国が認めた施設でのみ臨床試験の実施が可能（薬事法施行規則）となっている。
- * 臨床試験が認められた施設であっても臨床試験を行えるのは資格を有する研究開発者のみである。
- * 臨床試験実施の管理基準（GCP）が「医薬品臨床試験管理基準」であり1987年に発表、1995年から義務化、2001年にICHガイドラインに基づくよう大幅改正、患者の権利の保護、研究開発者の責任の明確化が図られた。医薬品臨床試験管理基準では、臨床試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理規定、臨床試験管理基準及び関連規定に則って遂行されなければならない、被験者個人と社会が得ることができる利益が臨床試験から予測される危険性を上回るまたは正当化できると判断される場合に限り臨床試験を実施される。informed consentの取得が必要である。

2. 韓国の再生・細胞医療に関わる法的事項と法制度

韓国では、再生・細胞医療に関わる法的事項と法制度は次のようになっている。

- * “生物学的製剤等”というのは、「生物学的製剤、遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、細胞治療剤、遺伝子治療剤およびこれと類似の製剤をいう」とされ、再生・細胞医療に関連する「細胞治療剤」は薬事法により規制されることが明確になっている。
- * “細胞治療剤”の定義

「細胞と組織の機能を復元させるために生きている自己（autologous）、同種（allogenic）、或は異種（xenogenic）細胞を体外で増殖・選別、或は類似方法で細胞の生物学的特性を変化させるなどの一連の行為を通じて治療、診断及び予防の目的で使用される医薬品をいう」

2008年改定により、「生きている自家、同種、異種細胞を体外で培養、増殖或は選別等の物理的、化学的、生物学的方法で操作して製造する医薬品を言う。但し、医療機関内で、医師が自己或は同種細胞を当該手術あるいは処置過程で安全性に問

題がない最小限の操作（生物学的特徴が維持される範囲内での単純分離、洗浄、冷凍、解凍等）のみを行う場合は、除外する」

＊細胞治療剤の臨床試験に関わる法制度

「医薬品臨床試験計画承認指針」（研究者臨床試験計画承認など）において、「開発中の新薬及び許可事項変更のための臨床試験計画承認申請などの規定を準用する。但し、細胞治療剤のような新技術（Biotechnology）を利用して生産された医薬品で研究者臨床試験を実施しようとする場合には、食品医薬品安全庁長が指定した臨床試験実施機関の臨床試験審査委員会（IRB）承認書、該当分野関連専門家5人以上の臨床試験に対する同意書と臨床試験計画書を添付して臨床試験計画承認申請書を提出することができ、食品医薬品安全庁長はこれを根拠で臨床試験計画を承認することができる

＊「研究者臨床試験」

「臨床試験者が外部の依頼なしに安全性・有効性が検証されてない医薬品或は許可（申告）されて市販中の医薬品で許可申告されていない新しい効能・効果、新しい用法・用量に対して独自に遂行する臨床試験」を指し、研究者が自主的に実施する臨床試験に関しては、手続きの簡略化がなされている。

＊「生物学製剤等許可及び審査に関する規定」

食品医薬品安全庁長は新しい生命工学技術を利用して開発された医薬品中、次の各号に該当する場合にはこの規定で定めた提出資料の一部を市販後提出するようにしたり、優先的に迅速に審査して許可したりすることができる。

- ①AIDS、癌など生命を脅かしたり深刻な疾病に対して治療効果を期待できる医薬品
- ②耐性が発現されるなど現存の治療法では治療が不可能で迅速な投入が必要だと判断される医薬品
- ③その他、細胞治療剤、DNAチップなど患者治療或は産業発展のために食品医薬品安全庁長が必要だと判断する医薬品

さらに、迅速審査対象可否を審議するための委員会構成に対しては多機能医薬品など迅速処理規定（食薬庁例規）を準用するとあり、細胞治療剤は迅速審査の対象となりうる。

日本と韓国の再生医療の規制枠組みの比較について⁽³⁾

1. 再生医療に関わる日本と韓国の比較に関する問題意識

この稿における、日本と韓国の比較に関して、次の2点を問題意識とした。

- * 日本において、他国に比較して、再生医療の実用化が円滑に進んでいないのは何故か。
- * その要因の一端を、規制のあり方に求める声があるが、真実かどうか。

2. 日本・韓国における再生医療の状況の評価⁽⁴⁾

2-1. 日本と韓国における再生医療の実用化の現状

以下のように、再生医療製品の実用化について韓国が日本をはるかに上回っている。

- * Tissue Engineeringによる再生医療製品の製造販売承認（上市）の現状

日本：JTEC社自家培養皮膚のみ

韓国：皮膚 3社4製品、軟骨及び骨 2社3製品

- * 細胞の形でヒトに移植する再生医療製品の薬事承認（臨床試験データに基づく審査）の現状

日本：なし

韓国：5社5製品

- * 臨床試験の現状

日本：3企業3製品

韓国：14企業23製品

2-2. 研究段階での再生医療の日韓両国の状況

再生医療の研究段階では、以下のように、日本が韓国をうわまわっている。

- * 論文の動向（研究段階の概括）2004年～2007年 7472報

アメリカ 2304報 （31%）

ヨーロッパ 2223報 （30%）

日本 1058報 （14%）

韓国 308報 中国について第5位

- * 論文発表機関としては、各国において大学が殆どで公的研究機関が一部加わる。

- * 論文の対象技術分野を、要素技術・応用技術・支援技術にわけ、それぞれを次のように考える。

要素技術：再生医療の実施のための基盤となる個別の技術：基礎・非臨床研究段階

（例）細胞の分離、精製、培養、増殖、分化制御、改変及び保存のための技術並

びにそのための装置及び機材に関連する技術

応用技術：細胞を用いて生体外で機能構造体を形成しそれを医療に活用する技術に加え、細胞及び足場の移植、誘導因子の投与及びこれらの組み合わせに関する技術：臨床研究段階

支援技術：再生医療を安全かつ有効に実施するための技術：事業化段階

(例) 治療用細胞の運搬・パッケージ、安全性評価・品質管理、さらには細胞の産業用培養システム

上記のように、論文の対象技術分野を考えると、アメリカ・ヨーロッパでは、支援技術に関する研究が多くを占め、日本・韓国では、要素技術・応用技術が多くを占める。

更に、日本ではヒトES細胞を用いた研究論文発表が少ない 韓国では多い。日本ではヒトES細胞の樹立は5例（何れも京都大学再生医科学研究所）にすぎないが、韓国は25例、ヨーロッパ・アメリカは200例以上がある。

2-3. 日本・韓国における再生医療に関連する特許を巡る現状の比較

特許出願技術動向（2002～2006年）は、論文の発表数に比例しており、日本はアメリカについて第2位、韓国はヨーロッパ・中国について第5位である。三極出願（日本・アメリカ・ヨーロッパの3極に出願されている特許）は、日本・アメリカ・ヨーロッパが殆どで、中国なし 韓国9件である。どの国でも、特許出願において大学は少数、企業が過半数であり、特許出願する企業の特性として、アメリカ・日本ではバイオベンチャー企業が圧倒的に多い。

2-4. 日本・韓国における再生医療の状況の評価

以上より、論文においては、アメリカ・ヨーロッパについて、日本・韓国が相応の位置にあり、日本は韓国を凌駕する。日本ではES細胞の研究が極端に少なく、論文数・樹立細胞数では韓国が日本を上回る。日本の現段階では、再生医療におけるヒト細胞の利用は、間葉系細胞・神経細胞等が中心であり、ヒトES細胞を用いる研究の少なさが、再生医療の導入普及に影響を与えている訳ではない。日本は再生医療製品の実用化（製造販売承認・薬事承認）において、韓国に遅れをとっている。

3. 再生医療の医薬品開発を巡る規制枠組みの比較

3-1. 日本におけるしくみ

日本においては、二つの経路の存在＝新たな医薬品の開発のための臨床行為には、薬事法に基づき製造販売承認を得るために必要なデータを得るための臨床試験、すなわち治験と、医師法に基づき医業として行われる臨床研究という二つの経路が存在する。

1) 医薬品の製造販売を行う場合にはその品目ごとに厚生労働大臣の承認を受ける必要

がある。承認に際しては、厚生労働大臣の定める基準に従って実施された臨床試験データの添付が求められる。

- 2) 日本では、こうしたデータ収集のための臨床試験を治験と呼ぶ。治験の実施に際しては、厚生労働省によって実施のための様々な事項が定められている。治験を行う場合には、厚生労働大臣に届け出ることが求められる。その実施届出を受け厚生労働大臣は、その内容の適切性に関し必要な調査を行う。
- 3) 医薬品の製造販売の審査、届出のあった治験に関する調査は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に行わせることができるとされている。このため、実際には新規医薬品の承認申請、治験の届出の双方ともPMDA に対してなされる。こうした申請、届出を受けてPMDA が必要な審査、調査を行い、その結果が厚生労働大臣に報告され、追認される。
- 4) 一方、製造販売承認を受けていない新たな医薬品等のヒトへの投与に関し、治験によらない経路が日本には存在する。医師は医業を行い得るとされる。医業の一環として医師が自ら医薬品を製造し患者に投与する行為は、薬事法制の対象とはならない。このような行為が臨床研究として行われる場合には、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき通常は医療機関内に設置された倫理審査委員会の審査を経て臨床研究機関の長が許可することで実施される。治験の実施に際して求められる厳格な枠組みに組み入れられることはない。臨床研究にPMDAが関与することはない。

3-1-2. 日本における再生医療に関連する臨床研究

臨床研究について

- 1) 上記の通常の手続きに加えて、再生医療に関連する臨床研究に対しては特別な規定「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（ヒト幹指針）」と題する指針が存在する。「ヒト幹細胞を、疾病の治療のための研究を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究」では、臨床研究機関の長は倫理審査委員会の意見を踏まえて臨床研究の実施を決定する際に厚生労働大臣の意見を聞くことを求める。厚生労働大臣の意見を聞く過程では、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について（1314 号通知）」に基づいた安全性の審査が厚生労働省により実施される。
- 2) 再生医療に関しては、医療行為の一環として行われる臨床研究であっても、相応に厳格な審査が求められる。ただし、審査の実施主体は厚生労働省であってPMDA ではない。

3-1-3. 日本における再生医療に関連する臨床試験（治験）

薬事承認を得るための臨床試験、いわゆる治験の実施に関しても、再生医療に関する場合には規制的な措置が厚生労働省からの通知により追加的に講じられている。具体的

には、「細胞・組織利用医療用具等に係る治験の依頼をしようとする者は、治験計画の届出を行う前に、厚生大臣に当該治験用具又は治験薬の安全性及び品質の確認」、いわゆる「確認申請」が求められる。こうした措置は、「近年の人又は動物由来の細胞・組織を利用した組織工学・細胞治療技術の急速な発展に対応し、このような治療技術に利用される細胞・組織利用医療用具等の品質及び安全性を確保する」ために導入された。

- 4) この確認申請はPMDA に対してなされ、ヒト幹指針による臨床研究の審査と同様に1314号通知に基づいた安全性の審査が実施される。審査はPMDA が実施する。

3-1-4. 日本における二つの経路のゆくえ：どちらのパスにも困難がある

再生医療のプロセスにおいて、細胞の分離、培養、加工は患者と触れ合うことのない純工学的な操作といえる。そこでは、ウィルス感染リスクを極力低く抑えるといった安全性確保の観点からの相応の施設整備と適切なマネジメントの実現や細胞操作に熟達した人員の配置など、ハード、ソフト両面からの医療以外の対応が必要となる。これを個々の臨床研究機関、さらには普及の段階では個々の医療機関が自ら手当することは容易ではない。限られた医療資源の配分という観点からも効率的とはいえない。医療機関の外部において産業化を図り、再生医療製品として医療機関への供給を得ることが再生医療の普及にとっては現実的といえる。すなわち、第二の経路を辿ったとしても、限られた医療機関内で医療行為として自己完結的な実施を前提とするのであれば、再生医療の普及は容易ではない。

3-2. 韓国におけるしくみ

経路は一つ＝臨床試験に対しても、また臨床研究に対しても、その実施に際してKFDA の審査が求められる（韓国では未承認の医薬品等をヒトに適用する上での経路は一つ）。

- 1) 韓国においても、薬事審査の手順は基本的に同様である。韓国の薬事当局である韓国食品医薬品安全庁（KFDA）に対して製造販売承認の申請を行い、KFDAの審査を経て製造販売承認を得ることが、医薬品及び医療機器の上市には必要である。再生医療製品に関しても扱いは同様である。
- 2) 製造販売承認を得るための審査では、臨床試験のデータが求められる。臨床試験の実施のためには、薬事法上未承認の医薬品のヒトへの投与が必要となる。韓国では、未承認の医薬品のヒトへの投与にはKFDA の承認が必要とされる⁶¹。このために、臨床試験の実施に際しては、Investigational New Drug (IND) 申請を行い、KFDA からの承認を得る必要がある。
- 3) 製造販売承認の審査を直接的に目指すわけではない臨床研究の実施に関しても、未承認の医薬品をヒトに投与する場合には、KFDA の承認が必要となる。その際には、

臨床試験と同様にIND申請を行うことになる。ただし、IND承認自体には、製品化を目指しての商業INDと研究目的の研究IND とが存在する。両者の間には、審査の厳格性において差が存在する。

3-3. 日本及び韓国の比較

3-3-1. 日本及び韓国における審査過程の比較

日本でも韓国でも、上市された再生医療製品について比較すると、以下のようになる。

日本：自家培養皮膚 JTEC社 Jace

韓国：自家培養皮膚 TegoScience社 Holoderm

双方ともハーバード大学のGreen教授が開発した技術をベースとしており、両企業にとって初めての製品である。

Holoderm 2001年3月 臨床試験申請及び製造販売承認申請

2002年12月 市販後臨床試験実施条件つき品目許可（製造販売承認）

2003年6月 臨床試験登録

（臨床試験なしに製造販売承認がなされた）

適応対象 両者間に大きな相違はない

臨床試験症例数 日本：2例 韓国18例要求25例実施

臨床試験期間 日本：24か月 韓国：54か月

臨床研究実施申請から開始までの期間 日本：22か月 韓国：27か月

3-3-2. 日本韓国の規制の枠組みの相違

1) 韓国における条件つき品目許可（臨床試験なしに製造販売承認がなされる）

臨床試験実施条件付品目許可が、韓国薬事法体系の中で皮膚及び軟骨等の再生医療製品対象で可能になっており、これは臨床試験フェーズIIIで患者への課金可能となっている。

日本は、臨床試験後、臨床試験のデータによって製造販売承認を得る。

2) 規制当局の姿勢

日本側の製造販売承認内容は、韓国側の条件付条件付品目許可と基本的に同一内容である。

日本における製造販売後臨床試験は例外的、韓国では皮膚・軟骨等再生医療製品について一般的である。

3) 日本と韓国における再生医療製品に関わる審査対象項目

日本・韓国・アメリカ・ヨーロッパ間で大きな差はない。

4) 臨床研究と臨床試験

日本：臨床研究は厚生労働省。臨床試験はPMDA（臨床研究結果は参考とせず）。

韓国：臨床研究は研究INDをKFDAが評価。臨床試験は商業INDをKFDAが評価（ただし臨床研究結果は参考とせず）。

3-3-3. 要約

- 1) 研究段階では日本が韓国を凌駕し、実用化に至る段階では韓国が日本に凌駕する。
- 2) 再生医療製品の販売製造には薬事法上の製造販売承認を得る必要があり、この承認申請を担う薬事当局は日本ではPMDAである。日本におけるPMDAの審査への姿勢に問題が存在するのではない。
- 3) 再生医療製品の安全性に関する審査対象項目に、日本韓国間の差はない。
- 4) 薬事に関する規制枠組みは、日本では臨床研究は厚労省、臨床試験はPMDAと2本の経路が存在するが、韓国では双方ともKFDAであり経路は1本である。

医師の裁量による再生医療の施行がヨーロッパにおいてどのように規制されているか

再生医療の施行にあたり、細胞シートのような組織工学製品が用いられる場合と単離細胞が用いられる場合がある。何れの場合も薬事法における臨床試験（治験）を経ることが望ましいが、後者について、日本では医師法の枠組みの中で臨床研究を経て、あるいは一部には十分な臨床研究無くして、医師の裁量の下に行われている日本の現状がある。日本の再生医療の現況は、現在このような2重構造になっている。一方で、多国籍企業が幹細胞治療をビジネス展開しており、RNLBio社の作製した幹細胞を用いて既に日本の提携医院で死亡者が発生している。日本の医師が治療に使うためにこのような幹細胞を輸入する場合には承認を必要としない。このような医師の裁量による再生医療の施行について、各国ではどのような現況にあるか特にその規制面でどのようにになっているかが問題となる。

日本において、医師法の枠組みの下に行われている再生医療の施行について、EU及びEUの加盟国であるイギリスとドイツにおける規制の在り方を調査した。

欧州委員会（EC）は、遺伝子治療薬・体細胞治療薬・組織工学製品を先端医療医薬品（ATMP）と定義し、その流通については、欧州医薬品庁（EMA）が中央審査を行う。この原則の例外として、Regulation（EC）No1394/2007の28条に病院特例がある。即ち、特定の一患者向けの特注品の処方に従って、固有の品質に基づき、非反復的に製造され、医療従事者の職務責任の下、同一加盟国内で、単一病院において使用されるという条件をすべて充たす場合には中央審査とならない。イギリスは、この病院特例に対して、政府の医薬品管理局（MHRA）が、Hospital Exemption Schemeとガイダンスを発表して対応している。ドイツは、医薬品法Arzneimittelgesetz（AMG）Section4a, 3で対応し、医薬品が病院などの限定された場所で医師の指導監督の下に生産された場合AMGで取

り締まる範囲外と規定している。

ECは、病院特例に該当する品目に必要とされる事項を以下のように定めている。

- *生産国において、製造工程と品質に関する承認を受ける必要がある。
- *ファーマコビジランス（医薬品安全監視）の実施。
- *トレーサビリティ（追跡可能性）の確保。

イギリスでは、病院特例の下で要求される標準として、以下の10項目を設定しており、特に7)～10)はイギリスにおける付加項目である。更に、何を持って非定常的とみなすかについても具体的にガイダンスで記載している。

- 1) Good Manufacturing Practice (GMP) の遵守：製造者はMHRAから製造業者許可を取得し、製造業者は一般的なGMPの要件とECの発行する特定AMTPガイドラインを遵守しなければならない。治療を行う病院が製造業許可を取って行ってもよいが、許可を得ている企業に委託するのも可能である。
- 2) Pharmacovigilance
- 3) Traceability
- 4) Reporting Requirements
- 5) Sanctions & Penalties
- 6) Requirements in Respect to Wholesale Dealers
- 7) Labelling
- 8) Package Leaflet Requirements
- 9) Advertising
- 10) Ethical Issues

ドイツでは、ECのRegulation1394/2007に定義される先端医療製品が、患者個人に対するカスタムメイド製品として個別の医学的処方に基づき、特定の規格値にのっとり、非定常的に生産され、医師の専門的責任の下に同一加盟国の病院内で使用される場合、及び、病院などの限定された場所で医師の指導下に生産された場合、ドイツ医薬品法（Arzneimittelgesetz：AMG）で取り締まる範囲外としている。ECの規定では、同一人に自家細胞が戻される場合、細胞でもminimal manipulationであれば規制から除外されるところとしているが、ドイツでは組織のみ除外し、細胞については除外されていない。また、ドイツでは、再生医療製品の品質基準は、地方規制局の製造承認（GMP準拠）及び連邦政府の品目審査と承認によるとしている。

ドイツでの病院特例として、連邦政府の品目審査に必要なものは、非臨床データの概要・臨床データの概要・ファーマコビジランスシステム・簡略化した品質データ臨床データ非臨床データである。イギリスでの病院特例として、政府（MHRA）の製造承認に必要なものは、会社・製造施設・関係者情報、受託試験施設の情報、保管・取扱い場所の情報）である。

イギリス、ドイツを含むEUにおいては、審査除外規定が存在している。日本の医師法のように医師の裁量というようなあいまいな規定ではなく、除外の対象は有る程度明確にされ、ドイツの病院特例では細胞が除外されている。このため、今回日本で死亡事件をおこした韓国の多国籍企業も、ドイツでは単離幹細胞注射を行うことができなかった訳である。このような病院特例が日本にも存在していれば、日本国内で韓国企業がおこした死亡事件は防ぐことができた。厚生労働省は、2014年度にも、iPS細胞等を使った再生医療を特定の病院に限定する制度を導入することを発表した、やや遅きに失した感がある。

医師の裁量権と日本の裁判例

日本では、医師法の下に、医師各人の裁量により医療行為を行うことができると、一般に解釈されているが、この場合の医師の裁量権とは、医師法上明文化されていない。

医師の裁量権とは、医療行為の適法要件を満たした時にのみ認められ、医療行為の適法要件とは、下記の3者である。

- * 医学的適応性：治療を目的とする。
- * 方法の正当性：医学上認められた手段・方法。
- * 患者あるいは家族への説明と同意がある。

今回の、日本において韓国の多国籍企業が起こした死亡事件は、上記適法要件のうち、方法の正当性を満たさないものであり、医師の裁量権の成立を満たさないと考えられる。このような医療として定着していない治療法が行われた場合、つまり医師の裁量権を満たさない治療により事故が生じた場合、過去の日本の裁判例ではどのように判決を下しているのか。

静岡地裁における昭和39年11月11日付の裁判例は、進行性筋委縮症治療のため造影剤ウログラフィン10ccを治療のために脊髄腔内に注射し、患者が死亡した事例であり、判決は医師を業務上過失致死罪としている。

日本において医師裁量導入薬（院内製剤等）の法的取扱いは次のようになっている。医師裁量導入薬は、日本薬局方医薬品・日本薬局方外医薬品・医薬品添加物・治験薬ではないとされ、薬事法の外にあり、薬事法やGood Clinical Practice (GCP) のチェックを受けずに使用される。院内製剤に関して、旧厚生省は、昭和35年に「業として医薬品製造行為に該当しない」としている。日本の薬事法は、市販薬（治験薬）の製造を前提としており、院内製剤の製造・使用を薬事法で処罰するのには困難がある。

日本において、今回韓国の多国籍企業が用いた脂肪組織から抽出された幹細胞のように、本来医師の裁量権を満足しないものが、院内製剤等の医師裁量導入薬のように用いられた場合、そのことに対する対応としては以下のような可能性がある⁽⁵⁾。

- * 臨床研究・臨床試験で、被験者のInformed Consentがとられていなければ、民法の債務不履行ないし不法行為責任が問われ、行政処分による医師免許取り消しや時限付きの医業停止が求められる。
- * 事故を起こした院内製剤が定常的に作られているなら、製造物責任が発生する余地がある。
- * 死傷の発生について、刑法の傷害罪・傷害致死罪が成立しえる。
- * 臨床研究・臨床試験を組織で行う場合、担当医師・管理監督者の業務上過失致死傷罪が成立しえる。この際、GCPの基準が、注意義務認定の一応の目安となる。

結語

医療レギュラトリー・サイエンスを法的に展開する必要性のある課題として、最近、日本でおきた、韓国の多国籍企業による未認可再生医療製品（単離幹細胞）注入移植事件（死亡事件）をとりあげ、その背景にある法的・行政的制度の比較検討を行った。

再生医療の研究段階では日本が韓国を凌駕しているが、実用化に至る事例は圧倒的に韓国が多い。日本及び韓国の薬事に関する規制枠組みは基本的には同一である。しかし、製造販売承認を受けていない新たな医薬品等を人に適用するためのパスが、韓国では薬事当局であるKFDAの審査に基づく一本であるのに対し、日本では医薬品医療機器総合機構PMDAの審査に基づく臨床試験というパスに加えて医師法の枠組みの中での臨床研究という2本目のパスが存在する。日本では、臨床研究に対しても臨床試験に対しても同様に、薬事当局であるPMDAによる審査を実施することが課題となる可能性が示唆される。

ドイツの病院特例では細胞が除外されている。このため、今回日本で死亡事件をおこした韓国の多国籍企業も、ドイツでは単離幹細胞注射を行うことができなかった訳である。このような病院特例が日本にも存在していれば、日本国内で韓国企業がおこした死亡事件は防ぐことができた。厚生労働省は、2014年度にも、iPS細胞等を使った再生医療を特定の病院に限定する制度を導入することを発表した。が、やや遅きに失した感があり、単離幹細胞注射について同様な措置を早期にとるべきであった。

また、医師の裁量権をみたまない加療（単離細胞注入）が、美容医療・細胞治療を行う個人クリニックで、医師の裁量権をみたまかのように行われている実態は、現実に存在しており、これは厚生労働省が病院を特定するのみで、解消される状況ではない。医師の裁量権に関する取扱いを根本的に再把握すべき時を迎えている。

参考文献

- 1) 木村廣道：検証医療産業イノベーション p.1～3 かんき出版 2011

- 2) David Cyranoski : Korean deaths spark inquiry. Nature 468 (485) 2010
- 3) 三菱化学テクノロジーサーチ：平成21年度中小企業支援調査（再生・細胞医療ビジネスの基盤整備に関する調査）報告書 平成22年
- 4) 倉田健児、Youn-Hee Choi：再生医療の普及のありかた。RIETI Discussion Paper Series (39) 1-30、2010
- 5) 甲斐克則：ブリッジブック医事法（p.75-77）信山社2008

（本学非常勤講師）